

**Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto**

**Mestrado Integrado em Medicina  
Artigo de Revisão Bibliográfica  
Ano letivo 2013/2014**

# **Tratamento de Leucemia Mieloide Aguda no Idoso**

**Aluna:** Rita Meira Soares Camelo

**Orientadora:** Dr.<sup>a</sup> Maria Alexandra Santos Mota Silva

Porto, Julho de 2014

**Resumo**

**Introdução:** A leucemia mieloide aguda resulta de uma acumulação de blastos (células imaturas anormais) na medula óssea. Estas células interferem com a hematopoiese normal e podem migrar para o sangue periférico, podendo infiltrar órgãos como o pulmão ou o sistema nervoso central. "Agudo", neste contexto, significa que a leucemia pode progredir rapidamente, e se não for tratada, será provavelmente fatal em poucos meses.

**Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica completa e atualizada da Leucemia Mieloide Aguda. Este foca, essencialmente, aspetos do tratamento no idoso, tendo este tema uma importância *major* uma vez que se verifica o envelhecimento da população no mundo ocidental.

**Desenvolvimento:** A leucemia é mais comum no idoso, e a maioria dos pacientes não está apta a receber esquemas de tratamento intensivo devido ao risco fatal de toxicidade inerente ao tratamento, sendo a causa mais comum de morte a falência da medula óssea. Idosos com LMA, quando comparados com pacientes mais jovens com a mesma doença, apresentam um prognóstico mais desfavorável e representam uma população muito heterogénea no que diz respeito às complicações relacionadas com o tratamento.

Por tudo isto, foram desenvolvidas escalas de co-morbilidades, como o Índice de comorbilidade de Charlson, utilizadas para avaliar individualmente o estado de saúde dos pacientes idosos, sendo um instrumento adequada para detetar os problemas funcionais nestes pacientes. A utilização destas escalas é importante uma vez que pode ajudar a definir o prognóstico bem como influenciar a decisão e resultado do tratamento do idoso com cancro.

**Conclusão:** Particularmente nesta população, a relação entre o potencial de cura e o prolongamento da vida/qualidade de vida deve ser cuidadosamente ponderada. Por tudo isto, os pacientes mais idosos necessitam de uma gestão personalizada para determinar a modalidade de tratamento mais adequada (tratamento padrão, tratamento experimental ou tratamento de baixa dose/cuidados paliativos).

**Palavras-Chave:** leucemia mieloide aguda, idoso, comorbilidade, fator de risco, tratamento

**Abstract**

Acute myeloid leukemia results from an accumulation of blasts ( immature abnormal cells ) in the bone marrow. These cells interfere with normal hematopoiesis and can migrate to the peripheral blood and can infiltrate organs such as the lung or central nervous system. " Acute " ,in this context, means that the leukemia can progress quickly , and if not treated , will probably be fatal in a few months . The present study aims to conduct a complete and updated literature review of Acute Myeloid Leukemia. This focuses primarily on aspects of treating elderly, with this issue of major importance since it verifies the aging population in the western world .

Leukemia is most common in the elderly, and most patients are not able to receive intensive treatment regimens due to fatal risk inherent toxicity to treatment. Elderly patients with AML compared to younger patients with the same disease have a less favorable prognosis and represent a very heterogeneous population with respect to treatment -related complications .

For all this, scales of co -morbidity, such as the Charlson comorbidity index, used to individually assess the health status of elderly patients, are a suitable tool for detecting functional problems in these patients. The use of these scales is important as it can help to define the prognosis and influence the decision and outcome of treatment of elderly patients with cancer.

Particularly in this population , the relationship between the potential of healing and prolonging life / quality of life should be carefully considered . For this, older patients require a personalized management to determine the most appropriate treatment modalities (standard treatment, experimental treatment or treatment with low dose / palliative care ) .

**Keywords :** acute myeloid leukemia , elderly, comorbidity , risk factors , treatment

## Introdução

A leucemia mielóide aguda (LMA) define-se como um conjunto de alterações na *stem cell* hematopoiética, da qual resulta, como consequência, uma falência na diferenciação da mesma. Consequentemente, a proliferação da *stem cell* anormal leva à acumulação de células imaturas não funcionais, denominadas (mielo)blastos<sup>1</sup>.

Embora a verdadeira etiologia para esta anomalia biológica permaneça desconhecida na maioria dos casos, a crescente compreensão e estudo das bases genéticas presentes na leucemia tem permitido desenvolver uma grande variedade de investigações orientadas para terapêuticas alvo, muitas das quais já estão em desenvolvimento clínico.

## Epidemiologia

A idade média de diagnóstico da doença ronda os 68 anos, sendo pouco comum antes dos 40 e ocorre com maior frequência no sexo masculino<sup>2</sup>. A LMA apresenta uma incidência anual de 3,7/100.000 pessoas. Tem-se verificado um aumento da prevalência no mundo ocidental, em parte como resultado do envelhecimento da população<sup>3</sup>

## Fatores de risco

Apesar de na maioria dos pacientes com LMA não terem sido identificados quaisquer fatores de risco, alguns estão claramente identificados. Dos mais estudados destacam-se o consumo de tabaco (único fator de risco comprovadamente relacionado com o estilo de vida); exposições químicas a níveis elevados de benzeno (presente em materiais como borracha, colas, detergentes e refinarias de petróleo) ou a doses elevadas de radiação.<sup>4</sup>

## Fisiopatologia

Em tecidos normais, o processo de crescimento e renovação tecidular ocorre através da diferenciação das *stem cells* em células maduras com propriedades bioquímicas e funcionais características. As *stem cells* têm a capacidade de auto-renovação e proliferação. A teoria das *stem cells* cancerígenas propõe que é a *stem cell* o alvo da carcinogénese e não as células somáticas adultas. Assim, as *stem cells* cancerígenas

podem ser definidas como células de um tumor que possuem capacidade de auto-renovação e de formação de linhagens heterogêneas de células neoplásicas<sup>5</sup>.

A teoria mais aceite atualmente é a teoria de proliferação monoclonal, em que uma única célula sofre uma transformação maligna e forma um clone tumoral que prolifera e dá origem a diferentes subclones. A aquisição sequencial de mutações durante a evolução clonal não apenas promove uma pressão de seleção positiva, mas também gera um grau de instabilidade no genoma que leva a mutações celulares individuais dentro de um mesmo clone. Assim, é possível compreender a variabilidade fenotípica e funcional das células no mesmo foco tumoral<sup>6</sup>.

Pensa-se que a LMA surja numa pequena população de *stem cells* quiescentes, que expressam CD34 e CD123, mas não CD38. Essas células remanescentes atuam como um reservatório de manutenção da grande massa de populações celulares de LMA (figura 1).

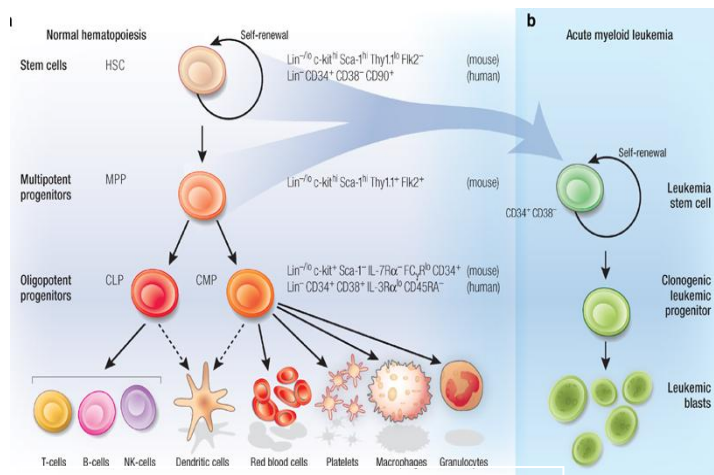


Figura 1: The cancer stem cell hypothesis<sup>7</sup>

Enquanto que a remissão sugere, apenas, uma redução nessa população de células, a cura de LMA requer uma alteração na divisão da própria *stem cell*. As *stem cells* tumorais são menos sensíveis que as restantes células leucémicas à terapêutica. Dessa forma, quanto maior for o número de *stem cells* tumorais, pior o prognóstico. Tudo isto leva à necessidade de usar vários ciclos de quimioterapia a fim de superar a capacidade de regeneração das *stem cells*, bem como para ultrapassar o seu estado quiescente e a sua capacidade de desenvolver mecanismos de resistência a fármacos.<sup>7</sup>

### Classificação:

Ao longo dos últimos anos, um melhor conhecimento do processo de leucemogênese levou a uma mudança no paradigma da abordagem da classificação das neoplasias mieloides. Assim, para além dos aspetos morfológicos e fenotípicos, as anomalias genéticas passaram a fazer parte integrante dos critérios de diagnóstico. Dessa forma,

atualmente, a classificação em vigor de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) define:

1) LMA associada a alterações genéticas

LMA com t(8;21) (q22;q22) (AML1/ETO)

LMA com medula óssea eosinofílica e inv (16) (p13q22) ou t(16;16) (p13,q22) (CBF $\beta$ /MYH11)

LMA com as alterações no cromossoma 11 (11q23)

Leucemia promielocitos aguda com t(15;17) (q22;q12) (PML/RAR $\alpha$ ) e variantes (M3)

2) LMA com displasia em múltiplas linhagens

Secundária a SMD ou SMP

Sem antecedente de SMP ou SMP, mas com displasia em pelo menos 50% das células em 2 ou mais linhagens mieloides

3) LMA relacionada com fármacos

Relacionada com fármacos alquilantes/radiação

Relacionada com inibidor da topoisomerase II

Outros

4) LMA não classificada anteriormente:

LMA minimamente diferenciada

LMA indiferenciada

LMA com maturação

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monocítica aguda

Leucemia eritróide aguda

Leucemia megacarioblastica aguda

Leucemia basofílica aguda

Panmielose aguda com mielofibrose

Sarcoma mieloide.<sup>8</sup>

## **Diagnóstico:**

### **Morfologia**

O aspirado de medula óssea é parte da rotina diagnóstica. Esfregaços de sangue e medula são examinados morfológicamente através de uma coloração *May-Grünwald-Giemsa* ou *Wright-Giemsa*. Recomenda-se uma contagem de, pelo menos, 200 leucócitos em esfregaços de sangue e de 500 células nucleadas em esfregaços de medula. Para o diagnóstico de LMA, é necessário que a medula óssea ou a contagem de blastos no sangue seja maior ou igual a 20 % <sup>9</sup>.

### **Imunofenotipagem**

A imunofenotipagem, através do recurso à citometria de fluxo, é utilizada para determinar a linhagem de uma leucemia aguda recém-diagnosticada <sup>10,11</sup>. Contudo, não há unanimidade geral sobre o ponto de corte para considerar uma leucemia aguda positiva para um determinado marcador. Para a maioria dos marcadores, o critério utilizado é o valor igual ou superior a 20 % de células leucémicas que expressam o marcador <sup>12</sup>, ao passo que para alguns marcadores ( por exemplo , CD3 citoplasmático , MPO , TdT , CD34 , CD117 ) é aplicado um ponto de corte mais baixo (10 % ) . A quantificação dos padrões de superfície e dos vários antígenos citoplasmáticos de expressão é necessária para a atribuição de uma linhagem, para diagnosticar fenótipo misto leucemia aguda ( MPAL ) e para detetar imunofenótipos aberrantes que permitam o diagnóstico de doença residual mínima ( MRD ) <sup>13</sup>.

### **Citogenética**

A análise citogenética convencional é um componente obrigatório na avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de leucemia aguda. Anomalias cromossômicas são detetados em cerca de 55 % dos adultos com LMA, sendo obrigatório analisar 20 metafases a partir das células da medula óssea bem como utilizar os critérios do ISCN (International System for Cytogenetic Nomenclature) para definir se a alteração é, ou não, clonal <sup>14,15</sup>.

### **Genética molecular**

Amostras de sangue e medula óssea devem ser avaliadas por rotina para fins de diagnóstico molecular. O ideal é que o DNA e o RNA devam ser extraídos a partir de

células viáveis , e se o número de células for limitado, a extração de RNA deve ser uma prioridade, uma vez que o RNA é adequado para triagem molecular de genes de fusão e mutações associadas à leucemia <sup>9</sup>.

### Gene expression profiling

O estudo do perfil de expressão genética de células e tecidos tornou-se um importante meio de investigação na medicina. Novas abordagens do genoma humano, tais como o estudo de milhares de genes em paralelo usando a tecnologia de *microarrays* de DNA, criam uma maior possibilidade para aprofundar o estudo sobre a expressão genética na LMA. Hoje, os perfis de expressão de genes na LMA estão melhor compreendidos e este método de estudo tem sido valioso no diagnóstico de diferentes subtipos de citogenética, descobrindo-se novas subclasses LMA, e prevendo a sua evolução clínica. Uma combinação de perfis de expressão de genes com outros métodos de diagnóstico baseados em *microarrays*, análises de mutação de alto rendimento e abordagens proteômicas irão contribuir significativamente para a decisão terapêutica e classificação da LMA, bem como para fornecer importantes informações sobre a verdadeira natureza biopatológica deste tipo de leucemia <sup>16</sup>. No entanto, esta metodologia não faz, ainda, parte da rotina diagnóstica da LMA.

### Fatores de prognóstico

A European Leucemia Network (ELN) categorizou os pacientes em 4 grupos de prognóstico de acordo com a citogenética e genética molecular (NPM1, FLT3 e CEBPA)<sup>9</sup>. Uma posterior atualização dessa mesma tabela, incluiu um novo grupo de prognóstico, dando particular importância aos pacientes com cariótipo monossômico.

Grupo prognóstico	Alterações genéticas
<b>Bom</b>	t (8;21)* inv (16) ou t (16;16) Cariótipo normal (CN) + mutação NPM1 sem mutação FLT3 ITD Cariótipo normal com mutação dupla em CEBPA (CN)
<b>Intermédio 1</b>	CN + mutação NPM1 <i>wild-type</i> sem mutação FLT3 ITD Anomalias citogenéticas variadas de bom ou mau prognóstico
<b>Intermédio2</b>	FLT3-ITD
<b>Intermédio3</b>	Alterações citogenéticas desfavoráveis sem cariótipo monossômico
<b>Mau</b>	Cariótipo monossômico

Tabela 1 Author's modification of ELN system. \* Pacientes com inv (16) ou 6t(8;21) e mutações CKIT devem ser inseridos no grupo de intermédio 1, assim como pacientes com t(8;21) e com leucócitos >20; pacientes >65 anos e possivelmente pacientes com inv(16) e idade >35 anos



## Tratamento

O tratamento da LMA pode assentar numa abordagem curativa, com recurso a quimioterapia e transplante de células progenitoras hematopoiéticas com ou sem intensidade reduzida ou basear-se num tratamento paliativo, com recurso a quimioterapia de baixa dose e cuidados de suporte.

No que concerne às diferentes fases de tratamento, o primeiro passo consiste num esquema de quimioterapia de indução em que o objetivo é a mielossupressão, ou seja, "esvaziar" a medula óssea de todos os elementos hematopoiéticos para permitir o repovoamento da medula com células normais. O segundo passo consiste num esquema de quimioterapia de consolidação, pois uma vez que a remissão completa é atingida, é necessário tratamento subsequente para reduzir as células leucémicas remanescentes a um nível suficientemente baixo para que possa ser possível a sobrevivência livre de doença a longo prazo<sup>9</sup>.

Relativamente à estratégia terapêutica, esta pode consistir num esquema de quimioterapia intensivo seguido ou não de transplante alogénico. Relativamente aos esquemas de quimioterapia, a modalidade de tratamento mais usada nos esquemas terapêuticos de indução consiste numa combinação de citarabina e antraciclina. A citarabina é um antimetabolito que se torna fosforilada intracelularmente originando uma forma ativa de trifosfato, que interfere na síntese de DNA. As antraciclinas, por sua vez, são intercaladoras de DNA. O seu principal modo de ação consiste na inibição da topoisomerase II, originando quebras de ADN. A adição de etoposido (também ele um inibidor da topoisomerase tipo II) pode, ainda, melhorar a duração da remissão completa. Atualmente, mantém-se a preferência de um esquema de 3 dias de antraciclina e 7 dias de citarabina (7+3), apesar de ensaios clínicos terem optado por antraciclinas alternativas como idarubicina ou adicionado citarabina em alta dose/ etoposido<sup>9</sup>.

No que diz respeito aos fármacos utilizados, para além dos referidos anteriormente, um grupo recente são os inibidores da DNA metiltransferase, como a azacitidina e decitabina. Pensa-se que estes agentes exerçam os seus efeitos antineoplásicos através de mecanismos múltiplos incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea, além da hipometilação do DNA.

Outra classe de fármacos são os agentes alquilantes cujo mecanismo de ação consiste em adicionar um grupo alquilo a grupos eletronegativos do DNA celular, alterando ou evitando, desta forma, a duplicação celular. O primeiro deles a ser usado foi a cisplatina, ainda usada atualmente. Outros fármacos deste grupo são clorambucil, dacarbazina e temozolomida, carboplatina ou oxaliplatina. Um outro grupo são os análogos de nucleosídeos, como a cladribina ou a clofarabina (em uso desde 2004), que são fármacos que interferem com a síntese do DNA. Anticorpos monoclonais, como o fármaco ozogamicina gemtuzumab (com início da utilização no ano 2000) também podem ser usados no tratamento da LMA, assim como o inibidor da proteína tirosinacina, o imatinib. Alguns fármacos mais recentes são agentes alquilantes, como a laromustina<sup>9</sup>

A estratégia de tratamento da LMA também poderá passar pelo transplante de células hematopoiéticas (TCH). Este procedimento é a abordagem anti-leucémica mais eficaz. No entanto, acarreta um alto grau de mortalidade inicial e um significativo grau de morbidade a longo prazo sob a forma da doença do enxerto-versus-hospedeiro crônica (GVHD)<sup>1</sup>. Sabe-se que a taxa de mortalidade imediata após TCH tem vindo a diminuir, contudo pacientes curados de LMA após transplante tem uma sobrevida diminuída em 30% em consequência dos efeitos da imunossupressão e do desenvolvimento de cancros secundários<sup>17</sup>.

Os principais obstáculos à ampla aplicabilidade do TCH são a incapacidade para controlar a leucemia com prévia quimioterapia de indução, ausência de dadores compatíveis e complicações a longo prazo decorrentes do processo de transplantação.

As melhorias nos cuidados de suporte pós-transplante e no desenvolvimento de novos fármacos imunossupressores tiveram um grande impacto na redução da toxicidade relacionada ao transplante. O risco citogenético do paciente e o tempo necessário para atingir a remissão são atualmente os principais fatores da doença que devem ser considerados ao optar por TCH como terapêutica de consolidação<sup>2</sup> (figura 2).

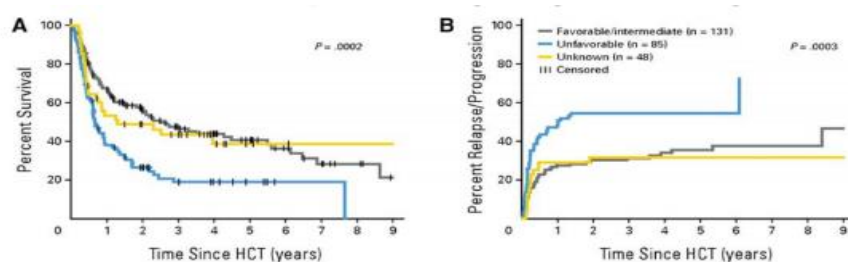


Figura 2 – A – sobrevida global B - sobrevida livre de doença após TCH, de acordo com o risco citogenético<sup>2</sup>

Apesar do esforço para estratificar os doentes em grupos de prognóstico (bom, intermédio e mau) de acordo com a citogenética, nem sempre é possível fazê-lo, pois há outras variáveis, para além da análise citogenética, que influenciam o prognóstico. Por tudo isto, é possível que dentro do mesmo grupo, pacientes tenham estratégias de tratamento distintas.

Assim, existe um grupo de pacientes em que o tratamento tem uma intenção curativa (através de quimioterapia e transplante alogénico em primeira remissão) e outro grupo em que o tratamento não possui intenção curativa (cuidados paliativos e de suporte)<sup>18</sup>. Nos pacientes com prognóstico favorável em que há intenção curativa o tratamento não é uniforme<sup>19,20</sup>, nomeadamente os pacientes com inv (16) ou t (8,21), mutação *CKIT*<sup>21</sup>, leucócitos > 10,000<sup>22</sup> ou idade > 60 anos<sup>23</sup>.

Nos pacientes em que o tratamento é apenas paliativo alguns dos fármacos mais usados são os agentes hipometilantes: azacitidina e decitabina<sup>24</sup>. Estes fármacos foram inicialmente estudadas em pacientes com síndromes mielodisplásicas, alguns dos quais tinham 21-30% blastos e que foram, posteriormente, reclassificados segundo LMA<sup>25</sup>. Contudo, esta terapêutica isolada não apresenta melhor prognóstico que a terapêutica padrão. Outros fármacos, como o uso de inibidores FLT3 ainda não é consensual. Os fármacos midostaurin (ou PKC412) e lestaurinib (ou CEP701) inibem várias cinases (entre elas o FLT3), assim como o sorafenib e em particular, o AC220<sup>26</sup>, que são mais específicos para FLT3 e muito mais potentes para os inibidores do FLT3. Cada uma das formas inibe, em geral, o FLT3 sendo mais efetivo a inibir FLT3 ITDs e tem sido exclusivamente estudado em doentes ITD positivos. Midostaurin e lestaurinib induzem menores respostas nas recidivas e tem sido estudados em ensaios randomizados com pacientes não curados no regime de 3+7+- inibidor FLT3<sup>27</sup>. Contudo, nem a quimioterapia nem o TCH apresentam resultados satisfatórios em pacientes com citogenética desfavorável<sup>18</sup>

## **Biologia da doença no idoso**

### **O que é um “idoso” no contexto da LMA?**

No âmbito da LMA, é necessário estabelecer e determinar o significado de um doente “idoso”. Contudo, não existe nenhum limite pré-definido de idade para classificar os pacientes como idosos vs não idosos. Aliás, os estudos realizados nesta área definem

limites de idades muito díspares no que concerne a definição de um idoso (variando entre 60 a 75 anos). Desta forma, pode-se constatar que a idade, por si só, não é o único fator determinante para definir um idoso neste contexto, já que tal “rótulo” pode implicar tratamento e prognóstico distintos. Por exemplo, um doente com 65 anos, com uma esperança média de vida de 19 anos, deverá ser submetido ao mesmo regime intensivo de tratamento que um paciente com 85 anos (com esperança médica de vida de cerca de 6 anos)?<sup>28</sup>

Perante isto, é importante e necessário considerar outros fatores e avaliar o doente globalmente no conjunto das suas co-morbilidades.

Uma escala usada rotineiramente para avaliação de co-morbilidades é a Charles Comorbidity Index<sup>29</sup> (figura 3).

<b>I Scoring: Comorbidity componente (aply 1 point each unless otherwise noted)</b>	
A. Myocardial infarction	
B. Congestive heart failure	
C. Periphreal Vascular disease	
D. Cerebral vascular disease	
E. Dementia	
F. DPOC	
G. Connective tissue disease	
H. Peptic ulcer disease	
I. Diabetes mellitus ( 1 point uncomplicated, 2 point if organ damage)	
J. Moderate to severe chronic kidney disease (2 points)	
K. Hemiplegia (2 points)	
L. Leucemia (2 points)	
M. Malignant lymphoma (2 points)	
N. Solid Tumor (2 points, 6 points if metastatic)	
O. Liver disease (1 point mild, 3 points if moderate to severe)	
P. Aids (6 points)	
<b>II. Scoring: Age</b>	
A. Age <40 years: 0 points	
B. Age 41-50years: 1 point	
C. Age 51-60 years: 2 points	
D. Age 61-70 years: 3 points	
E. Age 71-80 years: 4 points	

Tabela 2 – Charlson  
Comorbidity index, comorbidity-  
adjusted life expectancy

Esta escala é particularmente indicada para avaliar se um paciente irá viver tempo suficiente para beneficiar de uma estratégia de tratamento específica ou intervenção médica.

Quanto mais elevado for o somatório de pontos menor o benefício que o

doente irá extrair do tratamento. De facto, pode-se constatar que idade superior 80 anos, o equivalente a 4 pontos, tem mais impacto na classificação do Índice de Comorbilidade que um tumor sólido não metastático ou linfoma maligno (ambos 2 pontos).

Uma vez que ainda hoje não são consensuais as recomendações de tratamento nesta população, categorizar o doente como “idoso” é de suma importância devido à heterogeneidade e co-morbilidade nessa população.

### Aspetos divergentes da doença no idoso

Idosos com LMA apresentam uma menor incidência de alterações cromossômicas de baixo risco, com prognóstico mais favorável, (t(8,21)) ; mutação do cromossoma 16, ou a t(15, 17) associado à leucemia de promielocitos APL] e uma maior incidência de alterações cromossômicas de alto risco, com prognóstico mais desfavorável (incluindo mutações nos cromossomas 5, 7 ou 8) comparativamente a adultos jovens com LMA(tabela 2) <sup>30,31</sup>.

Characteristic	Older AML Patients <sup>A</sup>	Younger AML Patients <sup>A</sup>
Population incidence <sup>B</sup>	17.6	1.8
Favorable cytogenetics <sup>C</sup>		
t(8;21)	2%	9%
inv 16 or t(16;16)	1–3%	10%
t(15;17)	4%	6–12%
Unfavorable cytogenetics <sup>C</sup>		
-7	8–9%	3%
+8	6–10%	4%
Complex	18%	7%
MDR1 expression	71%	35%
Secondary AML	24–56%	8%
Treatment-related mortality <sup>D</sup>	25–30%	5–10%
Complete remission <sup>D</sup>	38–62%	65–73%
Long-term survival <sup>C</sup>	5–15%	30%

Tabela 3. Características da leucemia mieloide aguda em pacientes mais jovens e mais idosos

<sup>A</sup> In general, Older AML Patients are defined as  $\geq 60$  years of age; Younger AML Patients as  $< 60$  years of age.

<sup>B</sup> New diagnoses, per 100,000 US citizens per year. Older/younger division occurs at 65 years.

<sup>C</sup> Percentages rounded to nearest whole number

<sup>D</sup> Rates following remission-induction therapy with an anthracycline- or anthracenedione-based regimen.

Os pacientes com alterações cromossômicas de baixo risco citogenético poderão ter uma maior sobrevida em relação a outros pacientes idosos, embora não seja claro que esta relação seja válida para pacientes com mais de 65 anos <sup>31</sup>

A expressão de genes responsáveis pela resistência a fármacos ocorre com maior frequência neste grupo etário. Por exemplo, a presença da molécula glicoproteína-P (identificada em 71% dos blastos dos pacientes com LMA com idade superior a 55 anos) na superfície celular está relacionada com a resistência a múltiplos fármacos. Este facto leva a que se alcancem menores taxas de remissão completa (RC) e taxas mais elevadas de doença quimio-resistente <sup>1</sup>.

Atualmente, são critérios de remissão completa (quer para idosos, quer para não idosos) uma medula óssea com menos de 5% de células blásticas, ausência de corpos de Auer, ausência de doença extramedular ou sinais ou sintomas da doença após tratamento e normalização dos parâmetros hematológicos no sangue periférico <sup>31</sup>

Nos idosos, a LMA surge mais frequentemente a partir de uma anomalia primária na *stem cell* da medula óssea, como o síndrome mielodisplásico (SMD), e com alterações leucémicas em mais do que uma linhagem celular hematopoiética. Isto pode explicar o

diferente comportamento da doença neste grupo, bem como neutropenia prolongada após quimioterapia.<sup>32,33</sup> Idosos com LMA também são mais propensos a apresentar uma menor capacidade proliferativa da *stem cell* normal, o que pode afetar a recuperação leucocitária após quimioterapia.

A LMA também pode surgir após tratamento com quimio/radioterapia (LMA secundária). Pacientes com este tipo de LMA secundária apresentam mais frequentemente alterações no cromossoma 5 e/ou 7<sup>31</sup>.

A LMA secundária corresponde a 24% -56% dos diagnósticos de LMA em pacientes mais velhos, em comparação com uma prevalência de 8% em pacientes mais jovens, segundo o estudo de LMA do Medical Research Council.<sup>31</sup>

A LMA decorrente de distúrbios primários da *stem cell*, é menos sensível à quimioterapia, resultando num menor tempo de sobrevida livre de doença, menor probabilidade de RC, culminando, geralmente, num pior prognóstico<sup>34</sup>.

## Tratamento no idoso

No passado, o diagnóstico de leucemia mieloide aguda era praticamente sinónimo de morte a curto prazo, tanto para a população idosa, como não idosa. Hoje, o panorama mudou muito, quer para as leucemias agudas, de início abrupto e evolução rápida, quer para as leucemias crónicas, de evolução mais lenta, muitas vezes assintomáticas e descobertas num exame de sangue de rotina. Felizmente, atualmente, alguns casos de leucemia podem ser curados e, mesmo que não o sejam, a sobrevida dos pacientes pode ser aumentada com o tratamento. O grande progresso para se obter a cura total da leucemia foi alcançado com recurso à poliquimioterapia e controle das complicações infecciosas e hemorrágicas<sup>16</sup>.

No que respeita ao tratamento da LMA na população idosa, estes não são tão tolerantes nem sensíveis à indução de remissão ou à quimioterapia de consolidação comparativamente aos mais jovens. As altas taxas de mortalidade surgem como resultado da doença biológica inerente associada a uma maior prevalência de comorbilidades, um metabolismo da doença distinto para fármacos em esquema de indução, particularmente a citarabina, resultando, por vezes, em níveis farmacológicos supratrapêuticos e tóxicos<sup>35,36</sup>.

Contudo, a preocupação com os potenciais efeitos tóxicos relacionados com o tratamento pode resultar num sub-tratamento da doença.

Adultos com idade inferior a 60 anos tratados com um regime de indução constituído por antraciclina combinado com citarabina tem 65% -73% de hipótese de alcançar a remissão completa, enquanto que aqueles com mais de 60 anos tem entre 38% -62% de hipótese de alcançar RC<sup>37</sup>.

Uma vez que a remissão completa é atingida, é necessário tratamento subsequente para reduzir as células leucémicas remanescentes a um nível suficientemente baixo para que possa ser possível a sobrevivência livre de doença a longo prazo<sup>38</sup>. Contudo, após remissão, não são necessários mais do que 3 a 4 ciclos.

Os pacientes que se enquadram na categoria "muito idosos" (80 anos ou mais) poderão alcançar RC com terapêutica intensiva, mas a probabilidade ronda os 30% e apenas 7% dos pacientes tratados estão vivos após um ano. Estatísticas semelhantes aplicam-se a doentes com idade superior a 70 anos<sup>37</sup>. Além disso, a sobrevida a longo prazo, surge em, aproximadamente, 30% de adultos mais jovens (ou 45% das pessoas que alcançaram a RC), em comparação com apenas 5% -15% dos adultos com mais de 60 anos<sup>34</sup>

Contudo, o prognóstico adverso na população idosa não é apenas explicado pelos adversos fatores de prognóstico<sup>39,40</sup>. A indução da remissão requer hospitalização prolongada e cuidados de suporte intensivos que são dispendiosos e penosos, com uma taxa de mortalidade precoce de 17% a 54%<sup>41</sup>. Com esta maior morbimortalidade, a relutância perante um tratamento intensivo é compreensível e comum. Contudo, quimioterapia de baixa dose/controlo sintomático, leva a menores taxas de remissão completa com atraso na recuperação leucocitária, que poderá ser mais prejudicial do que a própria toxicidade do tratamento intensivo<sup>42</sup>.

É importante assinalar que a maioria dos estudos realizados no âmbito do tratamento da LMA englobam populações mais jovens, levantando a questão de que se os mesmos resultados continuariam válidos se aplicados a uma população mais idosa. Este facto evidencia a problemática dos doentes idosos não serem incorporados e representados, por rotina, em ensaios clínicos

***Fit ou unfit? (apto ou não apto?)***

Apesar de não existir uma uniformização de critérios para tratamento, é consensual que a avaliação das co-morbilidades do paciente e as características específicas da sua doença sejam o melhor método para definir quais são os pacientes aptos ou não aptos para regimes intensivos de quimioterapia. Estas decisões não devem ser tomadas tendo em consideração apenas a idade, mas devem abranger uma avaliação geriátrica global.

Foram propostos vários critérios com o objetivo de definir a aptidão para a quimioterapia de indução em idosos com LMA, no entanto, não existem ainda estudos com métodos que possam ser aplicados rotineiramente para uma avaliação e tratamento orientada e adaptada ao risco individual.

Segundo um estudo realizado em 2003, por *Jae-Ho Yoon, et. al*<sup>43</sup> foram tratados 256 pacientes idosos LMA com 60 anos, com uma abordagem adaptada de risco com base na idade, escala de comorbilidade e *performance* física.

Os pacientes foram classificados em três grupos de risco: baixo, intermediário e alto. Foram identificados 85 pacientes de baixo risco (65 anos; ECOG 0-1 com *performance* física <2), 86 pacientes de risco intermediário (idade > 65 anos ou ECOG =2 com *performance* física < 2), e 85 pacientes de alto risco (ECOG > 2 ou *performance* física ≥2) que foram submetidos a tratamento de indução com quimioterapia, incluindo esquemas de tratamento intensivos, esquemas de curta duração e esquemas modificados com citarabina em baixa dose com etoposide oral (mLDAC), respetivamente.

As taxas globais de resposta para esses três grupos foram 71,8%, 60,5% e 41,2%, respetivamente, sem diferença significativa na taxa de mortalidade precoce (17,6%, 25,6%, 23,5%). Os esquemas de curta duração utilizando gemtuzumab ozogamicin demonstraram uma taxa de resposta semelhante ao tratamento com esquema de tratamento intensivo. Depois de atingir a remissão, 142 pacientes foram incluídos em tratamentos pós-remissão, inclusive de transplante alogénico intensidade reduzida.

Entre os três subgrupos de tratamento pós-remissão, os pacientes que foram tratados com esquemas de mLDAC assim como os pacientes submetidos a transplante alogénico de intensidade reduzida apresentaram maior sobrevida que os pacientes que receberam quimioterapia de consolidação padrão independente de idade, CF e co-morbilidades, destacando-se a eficácia do alo-transplante e repetição do esquema de tratamento com mLDAC como tratamento pós-remissão em idosos com LMA. De acordo com *Burnet et*



al, a quimioterapia baseada em LDAC deve ser o padrão de tratamento para pacientes idosos com leucemia mielóide aguda não aptos para receber tratamento de indução intensiva<sup>44</sup>

O aumento da sobrevida a longo prazo nos pacientes submetidos a transplante alogénico de intensidade reduzida relativamente àqueles tratados por outros métodos apoia a viabilidade deste tratamento em pacientes idosos com LMA selecionados com base numa abordagem de estratificação de risco, e enfatiza a importância de se considerar todo o tipo de transplante em pacientes mais velhos<sup>43</sup>.

De acordo um estudo<sup>45</sup> de *Swedish Acute Leucemia Registry*, realizado em 2002, com uma amostra de 3371 adultos com idade superior a 16 anos, a proporção de pacientes apta para regimes de quimioterapia de indução/remissão é a seguinte:

Idade	ECOG0	ECOG1	ECOG2	ECOG3	ECOG4
<50	100	98	98	93	90
50-54	100	96	93	100	100
55-59	100	93	95	81	55
60-64	100	97	87	87	58
65-69	94	90	73	42	53
70-74	86	80	63	44	29
75-79	61	58	44	29	21
80-85	29	30	23	22	11
>85	25	7	3	4	0
Todas as idades	85	76	55	35	27

Tabela 4 – Percentagem de pacientes considerados aptos para tratamento de acordo a escala ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) *performance status*. ECOG 0 - Totalmente ativo, sem qualquer limitação; ECOG 1 Limitação para atividade física intensa ; ECOG 2 Capaz de autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho ; ECOG 3 Apenas capaz de autocuidado limitado, limitado à cama ou cadeira em mais de 50% das horas de vigília; ECOG 4 completamente limitado. Sem capacidade para praticar qualquer autocuidado. Totalmente limitado à cama ou cadeira.

Contrariamente ao estudo realizado por *Jae-Ho Yoon, et. al.* este estudo, defende que tratamentos de quimioterapia intensivos para pacientes idosos (>80 anos) com LMA reduzem a taxa de mortalidade precoce e aumentam o tempo de sobrevida que é bastante mais satisfatória do que em apenas em regime de cuidados paliativos.

Noutra investigação<sup>46</sup> realizada neste sentido pelo French Cooperative Group, analisaram-se mais de 400 pacientes idosos com LMA para ajudar a orientar a escolha de tratar/não tratar. Esta investigação propôs que pacientes com cariotipos desfavoráveis

e pelo menos 2 dos seguintes fatores: idade >75 anos, ECOG >2 e contagens de leucócitos >100 x 10<sup>9</sup>/L não devam ser tratados com quimioterapia standard de indução.

De facto, a influência da idade na mortalidade precoce reflete a associação entre a idade e a condição física (ECOG)<sup>47</sup>. Por exemplo, pacientes com >75 anos mas com ECOG 1 tem menor taxas de mortalidade precoce do que os pacientes com pacientes com 66-75 anos com ECOG 2<sup>47</sup> - tabela 4. É provável que alguns dos efeitos da idade na mortalidade precoce sejam devido a associação com varias co-morbilidades (como obesidade, doença cardíaca, pulmonar, hepática, renal).

	Idade<56	Idade56-65	Idade66-75	Idade>75
ECOG0	2%	11%	12%	14%
ECOG1	3%	5%	16%	18%
ECOG2	2%	18%	31%	50%
ECOG3	0	29%	47%	82%

Tabela 5. Frequência de morte precoce (entre 30 dias apos inicio terapêutica 3+7) de acordo com idade e condição física do estudo do Grupo Oncológico de Southwest (SWOG)<sup>47</sup>

Desta forma, não é surpreendente que o prognóstico em pacientes mais velhos (idades >60-65 anos) seja muito variável (tabela 5).

De acordo com um estudo da SWOG<sup>48</sup>, publicado na revista *Blood* em 2006, identificou-se benefício no tratamento com cuidados paliativos comparativamente ao tratamento intensivo. 142 dos 271 participantes entre 76-89 anos com ECOG 3 ou 4 sujeitos a tratamento intensivo morreram prematuramente (52%) comparativamente com 20 dos 56 dos pacientes que receberam cuidados paliativos (36%). Mais ainda, as taxas de morte prematura não emparelhadas com a condição física aumentaram em todas as faixas etárias. De acordo com este estudo, poderá estar justificado negar o tratamento intensivo neste grupo de pacientes baseando-se apenas nas taxas de morte<sup>49</sup>.

Como se pode constatar, não há conformidade entre os estudos. Desta forma, a decisão de que se deve ou não oferecer terapêutica de indução da remissão (por parte dos médicos) ou a recebê-lo (por parte dos pacientes) não é linear. Ao tomar esta decisão, os pacientes mais velhos sobrestimam o benefício potencial que possam usufruir de

regimes intensivos quimioterapia e podem não se lembrar de todas as opções de tratamento. Um estudo<sup>50</sup> constatou que 74% dos pacientes idosos estimaram a sua probabilidade de cura com tratamento de indução de remissão de  $\geq 50\%$  e quase 90% estimaram a sua probabilidade de estar vivo a um ano de  $\geq 50\%$ . Em contrapartida, os médicos responsáveis por esses pacientes estimavam a sua hipótese de cura em  $\leq 10\%$ , em cerca de 89% dos casos.

Quase dois terços dos pacientes não se recordavam de que lhe foram propostas outras opções de tratamentos diferentes da que escolheram, apesar de existir documentação médica de que foi fornecido informação de tratamentos alternativos. Pacientes que optaram pela terapia de indução de remissão despenderam 79% dos seus dias (durante as primeiras 6 semanas durante o período de estudo) quer hospitalizados quer em regime de ambulatório para vigilância clínica, comparativamente com 14% de dias para os pacientes que escolhem terapia menos agressiva ou melhor cuidado de suporte<sup>51</sup>.

Pacientes idosos com LMA têm opções de tratamento limitadas porque a toxicidade de terapêuticas padrão limita o tratamento, particularmente em pacientes com má performance física e co-morbilidades. Dada a fraca tolerância à quimioterapia e à alta incidência de anomalias citogenéticas adversos em pacientes idosos com LMA, uma abordagem de tratamento adaptada ao risco é essencial.

Assim, a decisão de tratamento deve ser baseada nas preferências individuais do paciente após uma discussão informada que incorpore estimativas de risco para o estado funcional do paciente, co-morbilidades, fatores de risco específicos de leucemia e idade cronológica. Por exemplo, um paciente ativo, "um jovem" idoso com LMA de novo e citogenética favorável deve-lhe ser apresentada informação prognóstica distinta de um septuagenário acamado com doença secundária e citogenética complexa. O ideal é que essa discussão deve incluir detalhes sobre o prognóstico e tratamento incluindo a discussão de complicações relacionadas, bem como o impacto potencial que a terapêutica terá na qualidade de vida do paciente<sup>52</sup>.

## **Co-morbilidades e sobrevida**

A idade cronológica é apenas um dos marcadores orientadores para avaliar o estado geral do idoso e que aumentam a vulnerabilidade à toxicidade do tratamento,

contribuindo para as diferentes opiniões relativamente as estratégias de tratamento em idosos.

Enquanto que a heterogenicidade do tumor biológico, tanto em populações mais novas como mais velhas, foi alvo de vários estudos, poucos são os estudos centrados na análise das deficiências subjacentes ao estado geral que melhor refletem a idade fisiológica do doente e a sua capacidade de resposta durante o tratamento.

Uma avaliação geriátrica incluindo a avaliação da função cognitiva, estado fisiológico, capacidade física, e doenças de base poderá identificar os pacientes mais vulneráveis aos efeitos laterais do tratamento com quimioterapia<sup>53</sup>. Poderá identificar, também, problemas que possam intervir com o tratamento do cancro<sup>54,55</sup> e prever a toxicidade da quimioterapia e a sobrevida<sup>56, 57</sup>. Este tipo de análise está recomendada pelo *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* mas não é aplicada por rotina na prática clínica, devido, em parte, à falta de evidências em certos tipos de tumor.

Um recente estudo realizado por *Kplepin et al.*, relaciona a sobrevida de idosos usando como parâmetros a idade cronológica, estado global do doente (*performance* física) e variáveis clínicas corretamente estudadas para o tumor biológico<sup>54</sup>. Segundo o estudo das variáveis da análise geriátrica, tanto a função cognitiva como a *performance* física (avaliada através do *short physical performance battery* que avalia o tempo necessário para caminhar 4 metros, levantar da cadeira, o equilíbrio em pé e a força de preensão) foram associadas a um aumento de sobrevida. Por exemplo, pacientes com má função cognitiva à data de admissão do estudo tiveram uma sobrevida de 5,2 meses versus 15,6 meses dos pacientes com melhor função cognitiva. De igual forma, pacientes com pior forma física à admissão tiveram uma sobrevida de 6 meses comparativamente com 16,8 meses de sobrevida dos pacientes com melhor *performance* física<sup>58</sup>.

Este estudo mostra a importância da avaliação geriátrica (principalmente a função cognitiva e a função física) na avaliação de idosos com LMA e no respetivo prognóstico tendo-se verificado que a medida objetiva da condição física e função cognitiva são mais importantes que a verdadeira idade cronológica do doente no que diz respeito à sobrevida.

Estas evidências também indicam que é necessário intervir no fator da vulnerabilidade física. Mecanismos que possam agravar a *performance* física podem conduzir a um pior prognóstico, incluindo um risco acrescido de complicações infecciosas relacionadas com

a inatividade, quedas e um agravamento do estado geral que comprometa a terapia de consolidação necessária para a cura. Certos comportamentos, como exercício físico durante e após a quimioterapia podem diminuir os riscos associados a má *performance* física na apresentação e, eventualmente, melhorar o prognóstico.

As co-morbilidades não são, por si só, um preditor independente de sobrevida, contudo, são um fator de risco para a morbilidade e mortalidade relacionada com o tratamento. Esta discordância pode ser explicada uma vez que a amostra populacional foi muito selecionada, com uma baixa prevalência de co-morbilidades que, podem comprometer o tratamento com quimioterapia. Mais ainda, a co-morbilidade pode ser um marcador para o estado funcional do doente.

Este estudo demonstrou que uma avaliação geriátrica multidimensional pode prever a toxicidade da quimioterapia e sobrevida nos pacientes idosos com cancro. Contudo, este estudo apenas se focou numa população homogénea com LMA usando uma abordagem multidimensional para identificar que desvantagens são mais importantes, para além de ser um estudo com uma amostra relativamente pequena (74 participantes). Mais ainda o facto de ser um estudo de *cohort* realizado numa única instituição limita a extrapolação a uma população mais heterogénea. A própria avaliação geriátrica realizada teve a duração de 30 minutos, o que a torna impraticável, em consultas de rotina. Mais ainda, dados moleculares (FLT-3; mutação NPM1) não foram analisados e seriam variáveis importantes a ter em consideração. O próximo passo para uma melhor compreensão do risco passa por compreender melhor que condições específicas relacionadas com a idade (co-morbilidade, função física e função cognitiva) levam a piores prognósticos que são observados com o aumento da idade cronológica<sup>58</sup>.

### **Opções de tratamento para pacientes que não são candidatos a tratamentos intensivos**

Para cerca de 85% -95% dos pacientes idosos a maioria das terapêuticas será meramente paliativa. As opções de tratamento incluem uma gama de cuidados de suporte (concentrado de eritrócitos e transfusões de plaquetas quando necessário ou antibioterapia), quimioterapia de baixa dose (por exemplo, hidroxiureia ou citarabina em baixa dose).

Para pacientes que não são considerados candidatos a terapêutica de indução intensiva, deve-se tentar identificar os fármacos e esquemas terapêuticos que são mais eficazes e menos tóxicos para diminuir a taxa de mortalidade precoce, a taxa de resposta inadequada e o alto risco de recidiva.

Pacientes que foram considerados inadequados para opções de tratamento intensivo, foram randomizados para receber cuidados de suporte apenas com hidroxiureia ou citarabina 20 mg duas vezes ao dia, por via subcutânea, durante 10 dias a cada 4 a 6 semanas.<sup>44</sup> O resultado foi superior para doses mais baixas de citarabina, comparativamente ao tratamento de suporte apenas com hidroxiureia. A remissão completa (RC) foi de 18% versus 1% e a sobrevida média foi de 575 dias para aqueles que atingiram RC, em comparação com 66 dias no grupo de não-respondedores. A sobrevida livre de doença (SLD) para os que obtiveram resposta foi de 8 meses. O benefício na sobrevida foi observado em todas as faixas etárias, mesmo em pacientes com mais de 75 anos. Como nenhum dos pacientes com citogenética adversa alcançou a RC, nenhum benefício na sobrevida foi observado nesse grupo. A taxa de mortalidade precoce foi de 39% em 8 semanas.

Apesar de não terem sido utilizados critérios para definir pacientes inadequados para tratamento intensivo, neste estudo foram incluídos doentes em que: 78% tinham mais de 70 anos, 27% tinham LMA secundária, 30% tinham ECOG  $\geq 2$ , 27% tinham doenças cardíacas e 49% tinham outras co-morbilidades<sup>52</sup> Com base neste estudo, a citarabina em baixa dose tornou-se o fármaco padrão de cuidados para o tratamento de pacientes inadequados a receber a quimioterapia intensiva, embora não deva ser administrada aos pacientes com citogenética de baixo risco.

Os inibidores da metiltransferase de ADN tem sido objeto de vários estudos recentes. Num estudo multicêntrico de fase II de 55 pacientes com mais de 60 anos de idade com LMA não tratada, decitabina foi administrada durante 5 dias por mês até progressão da doença.<sup>53</sup> Com uma média de três ciclos, a taxa de resposta global foi de 24%, a sobrevida média foi de 7,7 meses, e a mortalidade em 30 dias foi de 7%. Foram observadas respostas em todos os grupos de risco citogenético, bem como em pacientes com SMD prévio.

O fármaco ozogamicina gemtuzumab (GO) tem sido alvo de vários estudos<sup>59</sup>. Num estudo multicêntrico, 84 pacientes foram randomizados em 2 grupos, um a receber dois

ciclos de GO em doses reduzidas e outro a receber cuidados paliativos otimizados. A proporção de pacientes, que alcançou resposta ou estabilizou a evolução da doença foi maior nos pacientes que recebem GO, na dose de 6 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 3 mg/m<sup>2</sup> no dia 8, quando comparado com um cronograma de GO 3 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 3 e 5 (63% vs 38%, respetivamente).

Clofarabina é outro fármaco alvo de estudo neste contexto. Num estudo deste fármaco, em 112 pacientes com mais de 60 anos, com LMA sem tratamento e com, pelo menos, um fator de prognóstico desfavorável, obteve-se uma resposta favorável em 46% dos pacientes.<sup>60</sup> A idade média dos pacientes era de 71 anos, 22% dos pacientes tinham ECOG 2, 47%, uma doença hematológica anterior ou LMA secundária, 55% tinham um cariótipo desfavorável e 62% tinham idade  $\geq 70$  anos.

Um novo fármaco, laromustina (VNP40101M), um fármaco alquilante, foi estudado em 85 pacientes com LMA de baixo risco e idade  $\geq 60$  anos.<sup>61</sup> Os pacientes receberam 1-2 ciclos de laromustina numa dose de 600 mg/m<sup>2</sup>, seguido de um ciclo de citarabina. 78% dos pacientes tinham idade  $\geq 70$  anos, 47% apresentavam cariótipo desfavorável, 41% tinham um ECOG de 2, 77% tinham doença pulmonar, 73% tinham doença cardíaca e 3% tinham doença hepática. Todos os pacientes com cariótipo desfavorável tinham pelo menos outro fator de risco no momento da inscrição. 75% dos pacientes tinham  $\geq 3$  fatores de risco. Observou-se uma percentagem de cerca de 14% de mortalidade em 30 dias. A sobrevida foi de 3,2 meses (12,4 meses para aqueles com CR) e a sobrevida a um ano foi de 21% (52% para aqueles com CR).

Estes estudos de fase II são encorajadores, uma vez que as respostas são vistas em todas as categorias de baixo risco e as taxas de mortalidade precoce são aceitáveis. Contudo, são necessários mais estudos randomizados.<sup>62</sup>

A quimioterapia intensiva fornece apenas um escasso, se existente, benefício de sobrevida para pacientes idosos com LMA, de modo que tratamentos não-intensivos (ou que não tenham por base quimioterapia) sejam, talvez, uma melhor abordagem.

### **Utilidade dos fatores de crescimento hematopoiéticos (FCH) ?**

Na grande maioria dos doentes idosos com LMA, a morte resulta de hemorragia ou complicações infecciosas. A utilidade de fatores de crescimento hematopoiéticos para a diminuição de complicações mielossupressoras em idosos tem sido bastante estudada<sup>62</sup>.

Estes ensaios também foram concebidos para determinar se os FCH tiveram efeitos prejudiciais devido à estimulação inapropriada de proliferação de células leucémicas e assim induzir a resistência, ou se tiveram efeitos benéficos nas células leucémicas "primordiais" a proliferar antes da administração de fármacos quimioterápicos como Ara-C em fase S<sup>63</sup>. Em suma, estes estudos demonstram que os FCH são seguros, reduzem a duração da neutropenia (por um intervalo de 2-6 dias) e não confirmam a proliferação de células leucémicas. Contudo, não se provou que melhoram com segurança a taxa de RC, o tempo de internamento ou que prolongam a sobrevida<sup>62</sup>.

## **Conclusão**

O tratamento médico é baseado em estudos e ensaios clínicos, mas a maioria das investigações publicadas nesta área dizem respeito a pacientes jovens (< 60 anos). Os estudos da população idosa envolvem um menor número de pacientes e um maior grau de seleção (que, geralmente, aumenta com a idade) dos mesmos, no qual, raramente está disponível informação do processo de seleção.

A falha na validação de *guidelines* para o tratamento de população idosa leva a que se opte por um tratamento individualizado e variável entre pacientes. Contudo, desenvolveu, também, oportunidade para estudar novas terapêuticas em pacientes não aptos para as terapêuticas normalmente usadas.



## Bibliografia

- 1- M. Stone R., O'Donnell M., Sekeresfia M; Acute Myeloid Leukemia, American Society of Hematology, Hematology 2004: 99-111
- 2 - Estey E. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis risk stratification and management; American Journal Hematololy 2012 Jan; vol. 87(1):89-99.
- 3 - Deschler B, Lübbert M, Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer. 2006 Nov 1; vol.107(9):2099-107
- 4 - Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B, Therapeutic advances in acute myeloid leukemia Journal of Clinical Oncology, 2011, vol. 29; 487-494
- 5 - Krtolica Ana , Role of Microenvironment in Regulating Stem Cell and Tumor, Initiating Cancer Cell Behavior and Its Potential Therapeutic Implications, Stem Cells and Cancer Stem Cells, 2013, Vol.11,159-169 .
- 6 - Peter Valent , Dominique Bonnet<sup>4</sup>, Stefan Wöhrer, et al, Heterogeneity of Neoplastic Stem Cells: Theoretical, Functional, and Clinical Implications, American Journal of cancer, 2013 vol.73;1037;
- 7 – The cancer stem cell hypothesis: a work in progress Brenton Thomas Tan<sup>1</sup>, Christopher Yongchul Park<sup>1</sup>, Laurie Elizabeth Ailles<sup>1</sup> et al.; Laboratory Investigation, 2006, vol. 86, 1203–1207
- 8 - Vardiman JW et al: the 2008 revision of the world health organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia: rationale and important changes. Blood, 2009, 114-937
- 9 - Dohner, E. et al Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet; Blood January 21, 2010 vol. 115 no. 3 453-474

- 10 - Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. editors. Lyon, France: IARC Press, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2008, vol.2, 22-24
- 11 - Craig FE, Foon KA Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood 2008; vol. 111(8):3941-3967.
- 12 - Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al Proposals for the immunological nclassification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia 1995; vol. 9(10):1783-1786.
- 13 -Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al The 2008 revision of the WHO Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: rationale and important changes. Blood 2009;vol.114(5):937-951
- 14 –Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD, Cytogenetics in acute leukemia. Blood, 2004;vol.18(2):115-136.
- 15 - Grimwade D et al., The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2001;vol.14(3):497-529.
- 16 - Bullinger L1, Valk PJ; Gene expression profiling in acute myeloid leukemia. Journal Clinical Oncology. 2005; vol. 23(26):6296-305.
- 17 – Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. Journal Clinical Oncology 2010;vol.28:1011–1016
- 18 - Fenaux P, Mufti G, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. Journal Clinical Oncology 2010;vol.28: 562–569

- 19 - Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;vol.361:1249–1259
- 20 - Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006; vol. 24:3904–3911.
- 21 - Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype, *Cancer Res* 1998; vol.58:4173–4179
- 22- Nguyen S, leblan T, Fenaux P, et al., A white blood cell index as the main prognostic factor in t (8;21) acute myeloid leukemia : a survey of 161 cases from the French aml intergroup. *Blood* 2002;vol.99:3517-3523
- 23 - Appelbaum FR, Kopecy KJ, Tallman MS et al. The clinical spectrum of adult myeloid leukemia associated with core binding factor translocations- *Br J Haematology* 2006;vol.135:165.173
- 24 - Storer B, Estey E, et al. Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2011;vol.118:1490–1494
- 25 - Holowiecki J, Grosicki S, Robak T, et al. Addition of cladribine to daunorubicin and cytarabine increases complete remission rate after a single course of induction treatment in acute myeloid leukemia. Multicenter, phase III study. *Leukemia* Fang M, 2004;vol. 18:989–997
- 26 - Cortes J, Perl A, Smith C, et al. A Phase II Open-Label, AC220 Monotherapy Efficacy (ACE) Study in patients with acute myeloid leukemia (AML) with FLT3-ITD activating mutations: Interim results, The 16th Congress of the European Hematology Association 2011 (abstract)
- 27 - Levis M, Ravandi F, Wang ES, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood* 2011;vol. 117:3294–3301

- 28 - Social Security Online, Retirement & Survivor Benefits, 2013. <http://www.socialsecurity.gov/OACT/population/longevity.html>. Accessed April 30, 2013 - 1994;vol. 331:896-903.
- 29 - William D'Hoore, André Bouckaert, Charles Tilquill, Practical considerations on the use of the charlson comorbidity index with administrative data bases; Journal of Clinical Epidemiology, 1999 Vol. 49, Issue 12 , Pages 1429-1433.
- 30 - Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood. 2002;vol. 100:2292-2302
- 31 - Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from CALGB 8461. Blood. 2002; vol. 100:4325-4336.
- 32 - Shingo Yano, , Hiroki Yokoyama, Naoyuki Uchida, Influence Of Donor Source On Relapse and Survival In Patients With Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation, A Retrospective Analysis From The Japan Society For Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT) AML Working Group; Blood 2013 vol. 122 no. 21 3361
- 33 – Mauritszon N, Joahnsson B, Albin M et. Al., A single center population basedconsecutive series of 1500 cytogenetically investigated adult hematological malignances. Eur J Hematology. 1999; vol. 62:102
- 34 - Wahlin A, Markevan B, Goloveva I, Prognostic significance of risk group stratification inelderly patient with acute myeloid leukemia. Br J Haematology. 2001; vol115:25-33
- 35 – Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial, Blood, 1999,Vol 92, No 7, 2322-2333
- 36 – Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction

chemotherapy: Results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood* 2007;vol 109:5129–5135.

37 - Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001; vol. 98:1302-1311

38- Kolitz JE, George SL, Dodge RK, Hoke E, Hurd DD. Dose escalation studies of Ara-C (A), daunorubicin (D) and etoposide (E) with and without multidrug resistance (MDR) Modulation with PSC-833 (P) in untreated adults with acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. *Blood*. 2001;98(Suppl):461<sup>a</sup>

39 - The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998; vol. 92:2322-2333

40 - Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia, Cancer and Leukemia Group B, *N Engl J Med*, 1994 vol. 331(14):896-903

41 - Hiddemann W, Schoch C et al., Management of acute myeloid leukaemia in elderly patients. *J clinic Oncol*. 1999: 3569-3588

42 – Ressa JK, Gray R, Wheatley K. dose intensification in acute myeloid leukemia : greater effectiveness at lower cost. Principal report of the Medical research council AML study. *British journal of hematology* 2004, vol. 94(1):89-98

43 - Jae-Ho Y., Byung-Sik C., Hee-Je K., Outcomes of elderly de novo acute myeloid leukemia treated by a risk-adapted approach based on age, comorbidity, and performance status, *Am J Hematol* 2013 Dec;vol. 88(12):1074-81.

44 – Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer* 2007; vol. 109:1114–1124.

- 45 - Oken M, Creech R, Tomey D, et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 2002; 645-655
- 46 - Malfuson J, Etienne A, Turlure P, et al., Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia, *Haematologica*. 2008, 1806-1813
- 47 - Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; vol.107:3481–3485.
- 48 - Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al., age and acute leukemia . *Blood* 2006; vol. 107: 3489-3498
- 49 – Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, et al., Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry *Blood*. 2009; vol. 113(18):4179-87
- 50 – Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al. Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004;vol. 18:809-816
- 51 - Extermann M, Hurria A: Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2007; vol. 25:1824-1877
- 52– Lowenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al. On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 1989; vol. 7:1268-1274.
- 53 – Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol*. 1990;vol. 8:272-279

- 54 - Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: Ann Oncol. 2005;1798-1789
- 55 - Repetto L, Fratino L, Audisio, et al., comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol. 2002 494-503
- 56 - Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, et al.: Comprehensive geriatric assessment in the decision making process in elderly patients with cancer : ELCAPA study. J Clin Oncol. 2011; 3636-3643
- 57 - Kanesvaran R, Li H, Koo KN, et al., Analyses of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. J Clin Oncol. 2011: 3620-3627
- 58 - Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Blood. 2013 vol. 121(21):4287-94
- 59 - Amadori S, Succi S, Selleslag D, et al. (2010) Randomized trial of two schedules of low-dose gemtuzumab ozogamicin as induction monotherapy for newly diagnosed acute myeloid leukaemia in older patients not considered candidates for intensive chemotherapy. (A phase II study of the EORTC and GIMEMEA leukaemia groups (AML-19).) Br J Haematol vol.149:376–382.
- 60 - Kantarjian HM, Erba HP, Claxton D, et al. (2010) Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. J Clin Oncol vol.28:549–555
- 61 - Schiller GJ, O'Brien SM, Pigneux A, et al (2010) Single-agent laromustine, a novel alkylating agent, has significant activity in older patients with previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia. J Clin Oncol vol.28:815–821.

62 - Russell NH, Hills RK, Hunter AE, al (2009) Low dose ara-C versus low dose ara-C and arsenic trioxide: the UK NCRI AML16 “pick a winner” comparison [abstract 486] Blood, 2009, vol. 114,.

63 - Thomas Tan, Christopher Y., Laurie Elizabeth Ailles and Irving L ,Weissman1 The cancer stem cell hypothesis: a work in progress Brenton; Laboratory Investigation 2006, vol. 86, 1203–1207;